Aus der Medizinischen Klinik der Städt. Krankenanstalten in Essen
Direktor: Professor Dr. Pfeiffer

Bericht über einen Fall von schwerer Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens

Vergleich mit ähnlichen Fällen der Literatur.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Herbert Frantzen
aus Essen.

1940

Buchdruckerei AG Passavia, Passau

Gedruckt mit Genehmigung der med. Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. med. A. Schittenhelm

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Bericht über einen Fall von schwerer Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens.

Vergleich mit ähnlichen Fällen der Literatur.

Die Simondssche Kachexie ist allgemein bekant als eine schwere Erkrankung kürzerer oder längerer Dauer mit tödlichem Ausgang. Die Ursachen sind, wie Simmonds erstmalig feststellte, in anatomisch nachweisbaren Veränderungen der Hypophyse, vor allen Dingen des Vorderlappens, zu suchen. Später wurde gezeigt, daß auch die Schädigung von Zwischenhirnzentren oder der Wege, auf denen die H.V.L.-Hormone fortgeschafft werden, dieselben Erscheinungen hervorrufen kann. Krankheitsprozesse, wie z. B. Embolien der Hypophysengefäße, Lues, Tuberkulose, Tumoren des Zwischenhirns sind die letzten Ursachen für die Simmondssche Kachexie. Der Untergang des Hypophysenvorderlappengewebes und der dadurch bedingte Hormonausfall oder die Schädigung wichtiger Zwischenhirnzentren rufen die bekannten Krankheitssymptome hervor. Eine Therapie durch Hormonzufuhr wird bei völliger Zerstörung der Hypophyse nur vorübergehend erfolgreich sein können. Zwischen diesen unheilbaren Krankheitsfällen und einer leichten Herabsetzung der H.V.L.-Tätigkeit ohne jede anatomische Veränderung besteht ein fließender Übergang. Von der Simmondsschen Kachexie sind Unterfunktionszustände des Hypophysenvorderlappens, die in vielen Fällen rückbildungsfähig sind, als hypophysäre Magersucht abgegrenzt worden. Wie von Bergmann und in neuester Zeit Kylin betont haben, sind derartige Zustände besonders häufig in der zweiten Hälfte der weiblichen Pubertät zu finden. Kylin hat die

„Magersucht der weiblichen Spätpubertät" als besonderes Krankheitsbild eingehend beschrieben. Schon lange ist der Typus des mageren, immer frierenden, appetitlosen jungen Mädchens mit unregelmäßiger Periode bekannt. Heute weiß man, daß man es hier mit einer Störung der Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens und des ganzen endokrinen Systems zu tun hat. Die Hypophyse darf dabei niemals allein als erkrankt angesehen werden, sondern immer sind die engen Beziehungen zu den übrigen Blutdrüsen zu beachten. In vielen Fällen wird man es sicherlich mit einem konstitutionell minderwertigen oder schwachen Blutdrüsenapparat zu tun haben, der einer erhöhten Arbeitsleistung und einer Änderung im Zusammenwirken der Einzeldrüsen in der Pubertät nicht gewachsen ist. Von frühester Kindheit an sind diese Mädchen oft sehr zart und schwächlich. Der alte Hausarzt riet in leichten Fällen zur Heirat, weil erfahrungsgemäß nach der ersten Schwangerschaft alle Beschwerden behoben waren. Der gewaltige Anreiz zu erhöhter Tätigkeit des mütterlichen endokrinen Systems durch Placenta und Frucht — jede Schwangere zeigt der Akromegalie ähnliche Symptome — erklären die Wirkungsweise dieser Therapie. In ähnlicher Weise gelingt es jetzt mit Hilfe von Hormonpräparaten oder durch Implantation von Kalbshypophysen, die jungen „blutdrüsenschwachen" Mädchen über die Zeit des Versagens der Inkretdrüsen hinwegzubringen. Anfangs bessert die Hormonbehandlung wahrscheinlich als Substitutionstherapie die Ausfallerscheinungen, um dann auch als kräftiger Anreiz auf das darniederliegende Blutdrüsensystem wirksam zu werden, so daß schließlich eine normale Tätigkeit des endokrinen Apparates wieder in Gang kommt und ohne weitere Hormonzufuhr von außen Bestand hat. Wie schwer und bedrohlich derartige Unterfunktionszustände werden können, so daß sie zunächst nicht von der Simmondsschen Kachexie zu unterscheiden sind, zeigt

wieder einmal der nachstehend beschriebene Fall von „Magersucht in der weiblichen Spätpubertät".

Vorgeschichte: Beide Eltern der Patientin leben. Der Vater ist herzleidend, er bezieht eine Invalidenrente. Die Mutter fühlt sich nie ganz wohl, ist ebenfalls herzkrank und machte 1920 eine Nierenerkrankung durch. Eine Schwester der Patientin ist gesund. Erbliche Krankheiten sind durch Befragen in der Familie nicht festzustellen. Erkrankungsfälle an Tuberkulose sind nicht bekannt. An Kinderkrankheiten hat die Patientin nur Masern durchgemacht, sonst ist sie nie krank gewesen. Menarche mit 13 Jahren. Kurz vorher mußte die Patientin ungefähr drei Wochen wegen heftiger Leibschmerzen und großer Müdigkeit in der Schule aussetzen. Die Menses traten von Anfang an immer sehr unregelmäßig auf, waren immer von heftigen Schmerzen begleitet und dauerten jedesmal ziemlich lange an, (durchschnittlich acht Tage). Die Patientin mußte während dieser Zeit in der Schule aussetzen und sich ins Bett legen. Einer angeblichen Blinddarmreizung — 3 Tage heftige Schmerzen im rechten Unterbauch — wurde keine besondere Bedeutung beigemessen. Im 16. Lebensjahre hörten die Regelblutungen ziemlich plötzlich auf. Zu derselben Zeit machte sich eine große Müdigkeit und allgemeine Schwäche bemerkbar. Die geistige Regsamkeit nahm stark ab. Von März bis Mai 1934 machten zunehmende Magenstörungen Beschwerden. Der Appetit war gering und nach Aufnahme kleinster Nahrungsmengen trat jedesmal Erbrechen auf. Ohne besonderes Übelkeitsgefühl und ohne große Anstrengung, nur mit starkem Druck und Völlegefühl in der Magengegend erbrach die Kranke die genossenen Speisen unverändert. In früherer Zeit hatte sie oft unter stark saurem Aufstoßen gelitten, das jetzt völlig verschwunden war. Dazu bestanden jetzt anhaltende heftige ziehende Schmerzen in der Magengegend und eine allgemeine Schwäche. Inner-

halb von drei Monaten verlor die Patientin ungefähr 15 kg an Gewicht. Leichte Schwindelanfälle und kurz andauernde Zustände von Bewußtlosigkeit, während derer die Glieder steif wurden, (nach diesen Anfällen starkes Kribbeln in Fingerspitzen und Füßen) trugen weiterhin zu einem starken Kräfteverfall bei. Der behandelnde Arzt riet zu einer längeren Erholung, verordnete eine kräftige Kost und größte Schonung und Ruhe. Im Sommer 1934 erholte sich die Kranke wieder ein wenig, eine ausgedehnte Liegekur bei möglichst hochwertiger Nahrung besserte allmählich das Befinden. Zwischendurch soll einmal eine Regelblutung aufgetreten sein. Bis zum Frühjahr 1935 wurde der Zustand wieder schlechter. Großes Schwächegefühl, Gewichtsverlust, Magen- und Darmstörungen, starker Haarausfall, Verfall der Zähne, veranlaßten den behandelnden Arzt, die Patientin ins Krankenhaus einzuweisen. Hier wurde die Diagnose Simmondssche Kachexie gestellt und eine Behandlung mit Einspritzungen von Menformon, Präphyson und mit einer Insulinmastkur vorgenommen. Die Kranke klagte oft über starken Durst. Gewicht am 8. 6. 35 35 kg. Juni 35 bis August 1936 wurde sie vom Hausarzt mit Präphyson, Progynon B oleosum und Menformon behandelt und, da kein Erfolg eintrat, im August 1936 in die Städt. Krankenanstalten eingewiesen. Von Kindheit an leidet die Patientin an hartnäckiger Stuhlverstopfung. Sie muß ständig Abführmittel nehmen. Trotz der großen Schwäche klagt sie seit 1934 über schlechten Schlaf. Höchstgewicht vor der Erkrankung angeblich 50 kg.

Befund: Die Untersuchung zeigt ein 19jähriges Mädchen in stark heruntergekommenem Ernährungs- und Kräftezustand. Körperbau zart, Körpergewicht 28,0 kg bei 163 cm Körperlänge. Das subcutane Fettpolster ist fast ganz geschwunden. Die Patientin ist buchstäblich zum Skelett abgemagert und macht einen hinfälligen und müden Ein-

druck. Die Haut ist runzelig, trocken, in großen Falten abhebbar und zeigt eine leichte schmutzig-graue Verfärbung. Oedeme und Exantheme sind nicht vorhanden. Die sichtbaren Schleimhäute sind mäßig durchblutet.

Der Kopf ist regelmäßig geformt, nicht klopf- und druckempfindlich, kann nach allen Seiten frei bewegt werden. Kopfhaar dünn. Die Hirnnervenaustrittspunkte des Gesichtes sind nicht druckschmerzhaft. Die Augen sind frei beweglich, die Pupillen sind beiderseits gleich groß, rund, mittelweit und reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Die Ohren zeigen keine krankhaften Veränderungen, Hörfähigkeit nicht gestört, Druck auf den Tragus und Proc. mastoideus nicht schmerzhaft. Nase wohlgeformt, keine Behinderung der Luftdurchgängigkeit. Das Gebiß ist in sehr schlechtem Zustand. Einige Zähne fehlen, andere sind gelockert, z. T. kariös. Die Zunge ist feucht, leicht belegt, wird ruhig und gerade vorgestreckt. Die Mundschleimhaut ist schwach durchblutet. Hals und Rachen zeigen keine Besonderheiten.

Infolge der starken Abmagerung springen die Rippen sehr stark vor. Der Brustkorb ist gleichmäßig geformt, schmal und ein wenig abgeflacht. Die Atembewegungen sind auf beiden Seiten gleich und ausgiebig.

Die Lungengrenzen befinden sich in normaler Höhe und sind bei der Atmung ausreichend verschieblich. Es bestehen keine Klopfschalldifferenzen zwischen rechts und links. Das Atemgeräusch über der ganzen Lunge ist ziemlich laut, vesikulär.

Die Herzfigur ist perkussorisch nicht verbreitert oder verlagert. Der Spitzenstoß liegt im fünften J.C.R. links. Die Herztöne sind rein und laut. Die Aktion ist langsam und regelmäßig. Pulsfrequenz 60 i. d. min. Blutdruck 75/45 mm Hg nach Riva-Rocci.

Der Leib ist stark eingezogen, Leber und Milz sind nicht vergrößert. Keine Druckschmerzhaftigkeit bei der Palpation. Irgendwelche Resistenzen sind nicht zu fühlen.

Der gynäkologische Untersuchungsbefund ergibt eine deutliche Unterentwicklung der Geschlechtsorgane.

Die Dornfortsätze der Wirbelsäule springen stark vor. Die Lendenwirbelsäule weist eine leichte Skoliose auf, nach links konvex. Keine Schmerzhaftigkeit auf Druck und Stauchung. Arme und Beine werden in normaler Stellung gehalten. Schlüsselbeine, Ellbogen, Beckenleisten, Femurkondylen, Tibiakanten springen unter der Haut stark vor. Die Extremitäten können frei bewegt werden. Patellarsehnenreflex, Achillessehnenreflex prompt und ausreichend. Keine pathol. Reflexe.

Der Urin ist klar, von dunkelgelblicher Farbe. Kein Eiweiß, kein Zucker. Im Sediment finden sich ziemlich viele Leukozyten, Epithelien, Bakterien, Schleim. Keine Erythrozyten und Zylinder, keine Konkremente. Bilirubin neg. Bei weiteren Untersuchungen fanden sich im Sediment noch geringe Mengen von Oxalaten und phosphorsaurem Kalk. Das spez. Gewicht liegt zwischen 1011 und 1026. Durchschnittliche Flüssigkeitszufuhr 750 ccm pro Tag, durchschn. Harnmenge 500 ccm. Nach Kochsalzbelastung von 10 g steigt das spez. Gewicht des Harns auf 1026. Danach werden von 1000 ccm Flüssigkeit innerhalb von 24 Stunden nur 220 ccm wieder ausgeschieden. Verdünnung bis zu 1007.

Die Untersuchung des ausgeheberten Nüchternmagensaftes ergab mikroskopisch etwas Bakterien, einige Leukozyten und Epithelien. Die Benzidinprobe fiel schwach positiv aus. Die Salzsäurewerte verhalten sich folgendermaßen. Nüchternsaft (schleimig) freie HCl—2; Gesamtacidität 17. Nach Coffeinprobetrunk und fraktionierter Ausheberung mittels Verweilsonde

	freie HCl	Gesamt-Acidität	Farbe des Ausgeheberten
nach 10 min.	— 2	12	blutig
„ 20 „	4	12	„
„ 30 „	22	36	„
„ 40 „	28	44	„
„ 50 „	— 15	25	gelblich
„ 1 Std.	5	30	schleimig

Die mittlere Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen beträgt nach der Westergreen'schen Methode 17,5/std. Hb = 78%; Erythrozyten 4 380 000, Leukozyten 5600; Färbeindex = 0,89; Erythrozytendurchmesser 7,4; im roten Blutbild finden sich keine besonderen Zellformen. Weißes Blutbild: Eosinophile 1%, Stabkernige 4%, Segmentkernige 62%, Lymphozyten 27%, Monozyten 6%, Rest-N = 20,8 mg%, Blutzucker 74 mg%. Wassermann'sche Reaktion neg.

Die Schädelaufnahmen zeigen keine Veränderung der Sella turcica.

Sollumsatz 1172 Cal. Grundumsatz 944 Cal. Erniedrigung des Grundumsatzes von 20%.

Der Stuhl ist von fester Konsistenz und dunkelbrauner Farbe. Mikroskopisch finden sich neben Mikroorganismen viele Pflanzenfasern, reichlich Muskelfasern (gut verdaut), ganz vereinzelt Stärkezellen, wenig Fett in Tröpfchen.

Die Kontraktionsfrequenz der Herzvorhöfe beträgt nach dem E.K.G. 45 i. d. min. Die Reizbildung erfolgt im Sinusknoten. Abstand zwischen P—R = 0,16 sec.; Q R S = 0,08 sec. S—T stark verlängert. Die T-Schwankung ist sehr flach.

Kurz vor der Entlassung der Patientin wurde das Blutserum interferometrisch auf spezifische Abbaufermente (Abderhalden'sche Reaktion) für endokrines Drüsengewebe untersucht.

Der Firma Promonta A.G. möchte ich an dieser Stelle bestens für die entgegenkommende Ausführung der Untersuchungen danken. — Der Vollständigkeit halber seien die Ergebnisse hier angeführt. Die Abbauwerte in Trommelteilen betragen:

für	1. Untersuchung	2. Untersuchung	normal
Hypoph. pars ant.	12	16	13
Hypoph. pars post.	8	17	17
Gland. parathyreoidea	—	28	18
Gland. thyreoidea	—	23	19
Ovarium	15	16	19
Nebennierenrinde	—	10	16
Nebenniere total	—	17	12
Corpus luteum	7	11	7

Die letzte Zahlengruppe gibt zum Vergleich die Durchschnittsabbauwerte eines gesunden Menschen wieder. Leider ist zu Beginn der Behandlung keine derartige Untersuchung vorgenommen worden. Daß eine Vermehrung von spez. Abbaufermenten sowohl im Sinne eines Plus (vermehrte Tätigkeit des betreffenden Gewebes und erhöhte Zellregeneration) als auch im Sinne eines Minus (Zerstörung und Abbau funktionsuntüchtigen Gewebes) der entsprechenden Drüsenfunktion gedeutet werden kann, ist bekannt. Ob eine Verminderung von Abbaufermenten nur für eine Unterfunktion oder vorgeschrittene Rückbildung eines Organs spricht, ist nicht genügend geklärt. Eine langandauernde Hormonbehandlung (siehe Therapie) steigert natürlich die spezifischen Abbaufermente, so daß jetzt kaum ein Schluß auf die Tätigkeit der endokrinen Drüsen gezogen werden kann. Vielleicht darf man, gestützt auf den günstigen klinischen Verlauf annehmen, daß Hypophysenwirkstoffe in genügender Menge zugeführt als Preloban

und von der Hypophyse selbst produziert vorhanden sind. Der Unterwert für Nebennierenrinde trotz Zufuhr von Cortidyn, Iliren läßt vielleicht noch auf eine gestörte NN-Rindenfunktion und einen zu geringen NN-Rindenhormonspiegel schließen. Die Erhöhung für Nebenniere total zeigt im Zusammenhang mit Blutdrucksteigerung und Erhöhung der Pulsfrequenz wahrscheinlich eine leichte Hyperfunktion des Nebennierenmarkes an. Ebenso scheint die Schilddrüse durch erhöhte Tätigkeit den Stoffwechsel wieder beschleunigt zu haben. Den erhöhten Wert für Corpus luteum und die Herabsetzung für Ovarium muß man wohl noch im Sinne einer herabgesetzten Arbeitsleistung dieser Gewebe deuten. (Andauern der Amenorrhoe.) Eine ernsthafte Verwertung der interferometrischen Untersuchungsergebnisse ist natürlich unmöglich, da Vergleichswerte aus der Anfangszeit der Erkrankung fehlen. Vielleicht ist es nach ausgiebigen vergleichenden interferometrischen Untersuchungen einmal möglich, die Hormontherapie qualitativ wie quantitativ genauer einzustellen.

Auf Grund der klinischen Unteruchungsergebnisse wurde die Diagnose „Simmondssche Kachexie mit pluriglandulärer Insuffizienz" gestellt. Zusammengefaßt sind hochgradige Abmagerung, Amenorrhoe, Senkung der Grundumsatzes, Blutdrucksenkung, Haarausfall, Verfall der Zähne, die wichtigsten objektiven, hochgradige Erschöpfung, Appetitlosigkeit, Magen- und Darmbeschwerden, die wichtigsten subjektiven Symptome des berichteten Krankheitsbildes. Schwere chronische Erkrankungen, die mit hochgradiger Abmagerung einhergehen können, wie z. B. Tuberkulose, Lues, bösartige Geschwülste, konnten mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Wie schon einleitend ausgeführt, hat die Diagnose besser „hypophysäre Magersucht" oder nach Kylin „Magersucht der weiblichen Spätpubertät" zu lauten, um die Bezeichnung Simmondssche Kachexie nur für solche Fälle verwenden zu kön-

nen, die durch pathologisch-anatomische Untersuchungsergebnisse sichergestellt sind.

Die Behandlung machte große Schwierigkeiten. Vor der Aufnahme in die Städtischen Krankenanstalten erhielt die Patientin während ihres ersten Krankenhausaufenthaltes vom 1. 2. 35 an täglich 1 ccm Präphyson subcutan (insgesamt 20 Spritzen) und 3 mal täglich 1 Tablette Präphyson. Ferner wurden bis zum 8. 6. 35 10 Spritzen Progynon B oleosum zu 10000 I.E. und 6 Spritzen Menformon in kleinen Abständen verabfolgt. Gleichzeitig wurde eine Insulinmastkur durchgeführt. Der Zustand besserte sich daraufhin weitgehend, das Gewicht stieg von 29 kg auf 35 kg; von Juni 35 bis August 36 wurde die Kranke dann ambulant weiterbehandelt. Sie nahm regelmäßig 3 mal täglich eine Präphysontablette. Der Zustand verschlechterte sich aber nach und nach wieder, sodaß der behandelnde Arzt die Patientin schließlich zur Hypophysenimplantation in die Städtischen Krankenanstalten einwies. Der Chirurg lehnte wohl unter dem Eindruck des schweren körperlichen Verfalls eine Drüsenimplantation zunächst ab mit dem Hinweis, es solle nochmals mit den Mitteln der inneren Medizin eine Besserung versucht werden. Aus der nachfolgenden Tabelle ist die Art der Behandlungsweise, die nun eingeschlagen wurde, ersichtlich.

Medikamente	1. Woche	2. Wo.	3. Wo.	4. Wo.	5. Wo.	6. Wo.	7. Wo.	8. Wo.	9. Wo.	10. Wo.	11. Wo.	12. Wo.	13. Wo.	14. Wo.
Præphyson		2× tägl. 1 Tabl.												
Preloban		3× tägl. 1 Tabl.	—										3× tägl. 1 Tabl.	—
Oestruzyl		3× tägl 4 Tropfen	—	—	—	—	—	—					3× tägl. 7 Tropfen	—
Cortidyn		1× 1 ccm täglich									2× 1 ccm täglich		2× 1 ccm täglich	—
Iliren					3× tägl. 1 Tabl.	—	—	—						
Gravidenserum				tägl. etwa 10 ccm	—	—	—	—						
Insulin	3× 10 Einheiten täglich	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-	—	3× 10 Einheiten täglich	—
Traubenzucker	tägl. 100 g per os	—	—		—	tägl. 150 g per os	tägl. 100 g per os tägl. 100 ccm 30% i. v.		—	—	—	—	100 g per os tägl. 100 ccm 30% i. v. täglich	
Kalorienreiche Kost	—			—										
Magenschonkost					—	—	— mit Sahne	—						
Acidolpepsin				2× tägl. 1 Tabl.	—	—	—	—					2× tägl. 1 Tabl.	—
Cebion	3× tägl. 1 Tabl.	—	—		—	—	—	—					3× tägl. 1 Tabl.	—
Schlafmittel		mit wenigen Ausnahmen täglich 1 Tablette		—	—		fast tägl. 1 Tabl.	—	—	-	1 Tabl. Noktal täglich	—	1 Tabl Noktal täglich	—

Medikamente	15. Wo.	16. Wo.	17. Wo.	18. Wo.	19. Wo.	20. Wo.	21. Wo.	22. Wo.	23. Wo.	24. Wo.	25. Wo.	26. Wo.	27. Wo.	28. Wo.
Præphyson														
Preloban	—	—	—	—	—				3× tägl. 1 Tabl.	—	—	—	—	—
Oestruzyl	—	—	—	—	—				3× tägl. 5 Tropfen	—	—	—	—	—
Cortidyn	—	—	—	—					2×2 ccm täglich	—	—			
Iliren											3× tägl. 1 Tabl.	—	—	—
Pankortex				3× tägl. 3 ccm	—									
Gravidenserum										tägl. etwa 10 ccm	—	—	—	—
Insulin	—	—	—	—	2 × 10 Einheiten täglich	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Traubenzucker	— —	— —	— —	— —	—		tägl. 100 g per os	—	—	—	—	—	—	—
Acidolpepsin	—	—	3× tägl. 1 Tabl. stark sauer	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—
Cebion	—	—	—	—	—	—	3× tägl. 2 Tabl.	—	—	—	—	—	—	—
Optonikum							3× tägl. 1 Eßlöffel	—	—	—	—	—	—	—
Schlafmittel	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Bemerkenswert ist, daß die Insulingaben in Verbindung mit großen Traubenzuckermengen verhältnismäßig gut vertragen wurden. Es sind nie bedrohliche hypoglykämische Symptome aufgetreten. In der ersten Zeit machten sich noch ziemlich heftige Magenbeschwerden bemerkbar. Die Patientin erbricht in den ersten vierzehn Tagen oft sogar zweimal am Tage. In der dritten Woche tritt kein Erbrechen mehr auf. Eine gründliche Zahnbehandlung — dabei Entfernung von kariösen Wurzeln — zieht einmal nach einer Wurzelentfernung eine plötzliche Temperatursteigerung auf 39°, Pulsbeschleunigung auf 140 i. d. M. nach sich. Innerhalb eines Tages kehren die Werte für Temperatur und Pulsfrequenz wieder zur Norm zurück. Im übrigen ist der Heilverlauf ungestört. Das Körpergewicht nimmt seit Beginn der Behandlung stetig zu. Innerhalb von 4 Monaten steigt das Gewicht von 28,0 kg auf 44,5 kg an. Dann erfolgt ein Rückgang auf etwa 39,8 kg; nur sehr langsam nimmt die Kranke jetzt wieder zu und bleibt bis zu ihrer Entlassung auf dem Gewicht von 41,9 kg stehen. Die Entlassung erfolgte gegen ärztlichen Rat. Die Pulsfrequenz, die anfangs um 60 i. d. Min. lag, erreicht allmählich den Wert von 80 i. d. Min. Der Blutdruck steigt von 75/45 mm Hg auf 95/65 mm Hg. Eine Regelblutung trat während der Klinikbehandlung nicht auf. Das Allgemeinbefinden bessert sich mit steigender Gewichtszunahme. Das greisenhafte Aussehen macht einem jugendlichen, dem Alter entsprechenden Aussehen Platz. Mitte März 1937 wird die Patientin in einem weit gebesserten Zustand auf eigenen Wunsch entlassen. Dezember 1937 stellt sie sich wieder vor. Sie fühlt sich wohl und kann leichte Hausarbeiten verrichten. Gewicht 40 kg, das Fettpolster ist noch sehr mäßig. Blutdruck 115/70, Puls 84 i. d. min. Nach Angabe der Patientin ist im Mai 1937 erstmalig wieder eine Menstruationsblutung aufgetreten, dann Aussetzen der Menses bis Oktober. Oktober und

November trat die Menstruation wieder ein, dauerte jedesmal 6 Tage und war von heftigen, krampfartigen Schmerzen begleitet. Das junge Mädchen ist noch sehr nervös und leicht erregbar. „Aufregungen schlagen gleich auf den Magen." Täglich ist ein Abführmittel nötig. Schwerverdauliche Speisen werden gemieden. Mitte Mai 1938 teilt Pat. brieflich mit, daß sie sich weiterhin wohlfühle. Gewicht 42,5 kg. Der Schlaf ist gut. Menses alle 4 Wochen, durchschnittlich 7 Tage. Im Februar 1938 Ausbleiben der Periode. Das junge Mädchen bereitet sich auf das Volkspflegerinnenseminar vor.

Das schwere Krankheitsbild wies deutlich pluriglanduläre Symptome auf. Das Gleichgewicht des endokrinen Systems wird nach Schädigung des Hirnanhangs oder einer anderen Blutdrüse besonders dann Schaden leiden müssen, wenn eine gewisse Schwäche und daher ein leicht störbares Gleichgewicht vorliegt. Vielleicht wird sich ein circulus vitiosus dadurch z. B. ausbilden, daß wichtige Stoffe zur Anregung anderer Blutdrüsen nicht mehr von der Hypophyse abgesondert werden, daß weiterhin die Inkretdrüsen, die den H.V.L.-Hormon Anreiz nicht mehr erhalten, in ihrer Tätigkeit nachlassen und nun ihrerseits auch keinen Einfluß mehr auf die Tätigkeit des endokrinen Systems und der Hypophyse ausüben können. So kann vielleicht aus einem kleinen Anfangsschaden ein stärkerer Verfall des Blutdrüsensystems abgeleitet werden. Man kennt heute etwa 15 verschiedene Hypophysenwirkstoffe. Viele derselben, gonnadotrope Hormone, thyreotropes Hormon, auf die Nebennieren wirksame Stoffe, parathyreotropes Hormon wirken auf die entsprechenden Blutdrüsen, indem sie diese zu ihrer spezifischen Tätigkeit anregen. Wie schon oft im Schrifttum dargelegt worden ist, lassen sich die pluriglandulär erscheinenden Symptome der Simmondsschen Kachexie und der hypophysären Magersucht in vielen Punkten auf den Ausfall der H.V.L.-Hormone zurück-

führen. Echte pluriglanduläre Krankheitsbilder im Sinne Faltas, bei denen eine Erkrankung mehrerer Blutdrüsen (vor allem auch sich in der Auswirkung ihrer Tätigkeit gegenseitig hemmender Inkretdrüsen) nahezu gleichzeitig erfolgt, sind sehr selten. Man stellt sie jetzt als primäre pluriglanduläre Erkrankungen den sekundär nach Ausfall der Hypophyse oder eines anderen Inkretorgans auftretenden gegenüber. Bei den letzteren ist oft nicht mit Sicherheit festzustellen, welche Blutdrüse primär erkrankt ist. Wahrscheinlich wird eine Schädigung der Hypophyse, die eine gewisse Zentralstellung einnimmt, die Hauptursache für derartige sekundär puriglandulär erscheinenden Krankheitsbilder sein. Dann läßt sich das Versagen der Ovarialfunktion durch Mangel an Prolan A und B erklären. Die Hypophyse muß ihrerseits auf den anregenden Einfluß des Follikulins verzichten. Corticotropes, adrenotropes, contrainsuläres Hormon wirken auf die Nebennieren ein, teils direkt, teils indirekt durch Tonisierung bestimmter Zwischenhirnzentren. Mangelhafte H.V.L.-Tätigkeit führt demnach zu ähnlichen Erscheinungen wie sie bei der Addisonschen Krankheit zu finden sind. Durch den Fortfall des thyreotropen Hormons wird die Funktion der Schilddrüse in Mitleidenschaft gezogen. Ein besonderes erythropoetisches Hormon soll auf ein Regulationszentrum für die Blutbildung einwirken. Das Blutbild zeigt durch Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen den Ausfall an. Das fettspaltende und glykogenspaltende Hormon von Anselmino und Hoffmann regulieren Fett- und Zuckerstoffwechsel. Ihr Fehlen wird das Stoffwechselgleichgewicht stören. Immer wieder ist auf die Korrelation der Blutdrüsen hinzuweisen und zu sagen, daß auch vielleicht einmal ein hypoplastisches Ovar zum Beispiel in einem sehr labilen Inkretsystem für diese Unterfunktionszustände genau so gut wie eine H.V.L.-Schädigung die auslösende Ursache sein könnte. Vorläufig ist die kausale

Genese der hypophysären Magersucht noch ziemlich unklar. Immer wird aber die feststellbare Schädigung eines einzelnen Inkretorgans eine Störung des Gesamtsystems der Blutdrüsen nach sich ziehen.

Das Krankheitsbild der hypophysären Magersucht ist durch zahlreiche Berichte bekannt, so daß auf eine genaue zusammenfassende Aufzählung der Symptome verzichtet werden kann. In den letzten Jahren sind neben 12 Fällen, die E. Kylin veröffentlicht hat, etwa 21, insgesamt also 33 Fälle hypophysärer Magersucht junger Mädchen in der Pubertät beschrieben worden. Ein Vergleich der eben wiedergegebenen Krankengeschichte mit diesen Veröffentlichungen der letzten Jahre zeigt die völlige Übereinstimmung in den wichtigsten Symptomen wie Gewichtssturz, Amenorrhoe, Grundumsatzsenkung, Blutdruck- und Blutzuckererniedrigung, leichte sekundäre Anämie, Magenstörungen, Müdigkeit und Schwäche. Im Durchschnitt verläuft die Erkrankung langsam und nimmt, wenn nicht rechtzeitig eingegriffen wird, oft bedrohliche Formen an. Neben den wichtigsten Symptomen bestand in 10 von 33 Fällen eine mehr oder weniger hochgradige Lymphozytose, siebenmal wird das Bestehen von Magenbeschwerden ausdrücklich verneint. Wichtig ist die Behandlungsweise und ihr Erfolg. Deshalb ist darauf so weit eingegangen, wie es die Angaben in den Veröffentlichungen erlauben.

1.

9 Fälle wurden durch Implantation von frischen Kalbshypophysen ins Netz behandelt. Im Durchschnitt erhebliche Besserung. Gewichtszunahme von 3 kg in 7 Monaten bis zu 15 kg in $3^1/_2$ Monaten.

2.

4 Fälle wurden längere Zeit mit Präphyson (Spritzen und Tabletten) in Verbindung mit Pankreas-, Schilddrüsen-, Ovarial-, Neben-

nierenpräparaten und Insulin in wechselnder Kombination behandelt, ohne eine wesentliche Besserung zu erzielen. Dann wurden frische Kalbshypophysen ins große Netz implantiert. Gewichtszunahme von 4 kg in 4 Monaten, 10 kg und Besserung. Ein Fall sprach auch auf die Implantation nicht an, der letzte konnte noch nicht beurteilt werden.

3.

Zweimal wurde transplantiert und rohe Nebenniere per os gegeben. Dazu einmal noch Cortin i. v. Gewichtszunahme in 17 Monaten 17 kg, in 15 Monaten 14 kg, Besserung und Heilung.

4.

6 Patientinnen bekamen Hypophysenvorderlappenpräparate, fünf davon wurden geheilt, eine vorübergehend gebessert. Gewichtszunahme in 2 Monaten 19 kg, in 6 Monaten 5 kg. Bei den übrigen Fällen fehlen die Angaben.

5.

Eine Kranke wird nach Prolan-, Insulin-, Undenbehandlung, vitaminreicher Kost nicht besser. Nach Psychotherapie Gewichtszunahme von 23 kg in 13 Monaten, Besserung.

6.

Ein Fall nimmt nach längerer Progynonbehandlung in 10 Monaten 10 kg zu. Heilung.

7.

Ein Fall bessert sich nach Verabreichung von Thyreoideasubstanz, in 4 Monaten 1 kg Gewichtszunahme. Nach 8 Monaten Besserung.

8.

Viermal wurden getrocknete Hypophysenvorderlappensubstanz oder H.V.L.-Präparate parenteral und oral mit Schilddrüsen- und

Follikelhormonpräparaten gegeben. In einem Falle nach Zugabe von Thyreoideasubstanz Verschlechterung. Nach Aussetzen jeglicher Therapie Besserung. In den anderen Fällen Heilung.

9.

Einmal Spontanheilung.

10.

Zwei Fälle wurden mit H.V.L.-Präparaten, Ovarialpräparaten, Prolan, Insulin behandelt ohne Erfolg. Erst nach Zugabe von 3×2 ccm Pancortex, 1 ccm Pancortex, Gewichtsanstieg in 16 Wochen von 7,6 kg, in 2 Monaten von 9,3 kg. Besserung.

11.

Ein Fall, bei dem mit Campolon, Prolan Besserung erzielt worden war, der nach einiger Zeit aber einen Rückfall zeigte, sprach auf Progynon-Prolutonbehandlung an. Gewichtsanstieg von 12,1 kg. Heilung.

12.

Eine Patientin nahm nach Insulinmastkur und Verabreichung von Ovaria siccata Merck in 40 Tagen 10 kg zu. Besserung dauert an.

Die Methode frische Kalbshypophysen ins große Netz einzupflanzen, verdient nach dieser kleinen Zusammenstellung unbedingt den Vorzug vor den übrigen Behandlungsarten, neben dem guten Erfolg auch deshalb, weil sie die Patientin finanziell nicht so stark belastet wie eine oft Monate dauernde Hormonbehandlung. Kurze Zeit nach der Operation sind die Patientinnen gewöhnlich entlassen worden, da die weitere Besserung des Zustandes durch entsprechende Pflege zuhause erreicht werden konnte. Neben der Wirkung des Transplantates darf man sicherlich auch einen Teil des Erfolges der

Operation selbst als Umstimmungsreiz zuschreiben. Dreimal wurde eine Besserung ohne Hypophysenpräparate erreicht. Der Impuls zur Heilung ging von Schilddrüsensubstanz, Ovarialhormonen, Insulin, Progynon aus. Es darf angenommen werden, daß die Zufuhr von Ovarial- und Schilddrüsenhormonen anregend auch auf Hypophyse und andere Blutdrüsen wirkt. Bei gut erholungsfähigem endokrinen System ist ein derartiger Teilanreiz ausreichend. In anderen Fällen müssen sämtliche Register der Hormontherapie gezogen werden, um eine genügende innere Sekretion anzuregen. (Siehe Nr. 2 und 10 der verschiedenen Behandlungsmethoden.) Auf eine ausreichende Vitaminzufuhr ist in allen Fällen zu achten. Gough und Wales berichteten 1934 über den hohen Vitamin C-Gehalt der Hypophyse, Vogt 1933 über Vitamin A in der Hypophyse, das einen Einfluß auf die Hormonabsonderung haben soll. Die Behandlungsweise des neu mitgeteilten Falles mag zunächst widersinnig erscheinen. Der Erfolg, der mit einiger Sicherheit auf die Therapie zurückzuführen ist (siehe erfolglose Behandlung vorher) spricht für die Richtigkeit. Wie bei den Fällen unter Nr. 10 der angeführten Behandlungsweisen zeigt sich, daß bei Versagen der Hypophysenvorderlappenbehandlung eine Kombination mit anderen Hormon- vor allem Nebennierenrindenpräparaten, erfolgreich sein kann. Eine „pluriglanduläre Therapie" ist deshalb in schweren Fällen von Magersucht, in denen eine Hypophysentransplantation aus irgend einem Grunde nicht möglich ist, unbedingt anzuraten, um zunächst einen möglichst vollwertigen Ersatz für die darniederliegende Tätigkeit meistens mehrerer Blutdrüsen zu bieten. Weiterhin dürfte ein vielfältiger Hormonanreiz besser und schneller eine Gesundung herbeiführen, als wenn man einer Einzeldrüse, wie der Hypophyse allein, die Ankurbelung normaler Funktionen des endokrinen Systems aufbürdet.

Zusammenfassung

Es wird über einen Fall von schwerer hypophysärer Magersucht eines jungen Mädchens berichtet. Nach langdauernder vergeblicher Behandlung erfolgt erst eine Besserung durch eine ausgiebige pluriglanduläre Therapie. An Hand von 33 Literaturberichten über „hypophysäre Magersucht der weiblichen Spätpubertät" läßt sich zeigen, daß die Implantation von Kalbshypophysen ins Omentum majus den Vorzug vor anderen Behandlungsmethoden verdient. Ist eine Hypophysenimplantation unmöglich, so wird man in schweren Fällen auch mit einer pluriglandulären Therapie bei genügend hohen Hormondosen Erfolg haben.

Literatur-Verzeichnis

1. *K. J. Anselmino und Fr. Hoffmann,* Das Fettstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wochschr. 1931, S. 2380.
2. *Dies.* wie 1) und *L. Herold,* Über die adrenalotrope Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. Klin. Wochschr. 1933, S. 1944.
3. *Dies.* wie 2), Über das corticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wochschr. 1934, S. 209.
4. *Dies.* wie 2), Über eine weitere adrenalotrope Wirkung des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wochschr. 1934, S. 1724.
5. *K. J. Anselmino* und *Fr. Hoffmann,* Über einen hypophysären Regulationsmechanismus im Kohlehydratstoffwechsel und seine Störung beim Diabetes mellitus. Das Kohlehydratstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wochschr. 1934, S. 1048.
6. *Dies.* wie 5), Über die getrennte Beeinflußbarkeit von Leberglykogen und Blutketonkörpern durch das Kohlehydratstoffwechselhormon und das Fettstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wochschr. 1934. S. 1052.
7. *Julius Bauer,* Neuere Anschauungen über Funktionsstörungen der Hypophyse. Klin. Wochenschr. 1933, S. 1553.
8. *Julius Bauer,* Die Pathophysiologie der Hypophyse. Wien. Klin. Wochschr. 1936, S. 673.
9. *W. Berblinger,* Die Hypophysenkrankheiten. Med. Klin. 1933, S. 831.
10. *W. Berblinger,* Zur Kenntnis der Simmondsschen Krankheit (Hypopituitarismus totalis) Endokrinologie Bd. XIV. 1934, S. 369.
11. *G. von Bergmann,* Magerkeit und Magersucht. Dtsch. Med. Wochschr. 1934, I. S. 123 und S. 159.
12. *H. Brauns,* Beitrag zum Krankheitsbild der hypophysären Magersucht und ihre Behandlung. Fortschr. d. Therapie. XI. 1933, S. 586.
13. *Michael Breitmann,* Diagnostische Irrtümer in der Endokrinologie. Wien. Klin. Wochschr. 1933, S. 103 u. S. 137.

14. *Hans Curschmann,* Endokrine Krankheiten. Med. Praxis, Bd. I, Th. Steinkopff, Dresden 1936.

15. *W. Falta,* Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Springer, Berlin, 1928.

16. *J. Gough, M. D. Wales,* Vitamin C In The Human Pituitary, Lancet 1934 I, S. 1279.

17. *E. Grafe,* Zur Einteilung der Hypophysenvorderlappenerkrankung. Dtsch. Med. Wochschr. 1932, S. 576.

18. *E. Grafe,* Über Magersucht und ihre Behandlung. Therapie d. Gegenwart, 76, 1935, S. 337.

19. *W. Graubner,* Die hypophysäre Kachexie, Ztschr. für klin. Med. 1925, 100, S. 249.

20. *L. R. Grote* und *H. Meng,* Über interne und psychotherapeutische Behandlung der endogenen Magersucht. Schweiz. Med. Wochschr. 1934, I, S. 137.

21. Handbuch der inneren Medizin Bd. IV, 2, herausgeg. von *G. v. Bergmann* und *R. Staehelin,* Berlin 1927: Beitrag Falta S. 1156—1229 Hypophyse.

22. *M. Hirsch,* Handbuch der inneren Sekretion Bd. I, 1932: Beitrag *W. Berblinger,* Die hypophysäre Kachexie, S. 958.

23. *Paul Hirsch,* Die Anwendung der Interferometrie auf biologische Probleme. Die Naturwissenschaften, Berlin, 1922, 10, S. 525.

24. *J. Hohneck,* Beiträge zur Kenntnis der Unterfunktion hypophysärer Erkrankungen. Dissert. Würzburg 1934.

25. *R. Hürthle,* Über hypophysäre Kachexie. Med. Klin. 1932, S. 1637.

26. *A. Jores,* Das interrenotrope Hormon der Hypophyse. Klin. Wochschr. 1933, S. 1989.

27. *A. Jores,* Therapie mit Hypophysenvorderlappenpräparaten. Fortschr. d. Therapie, XIII, 1937, S. 337.

28. *H. Kalk,* Zur Frage der Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde. Dtsch. med. Wochschr. 1934, S. 893.

29. *Kemp, Okkels,* Lehrbuch der Endokrinologie für Studierende und Ärzte. Verl. Joh. Ambros. Barth, Leipzig 1936.

30. *Eskil Kylin,* Die Simmondssche Krankheit. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde. Bd. 49, 1935, S. 1.

31. *Eskil Kylin*, Magersucht in der weiblichen Spätpubertät. Ein eigentümliches Krankheitsbild sui generis. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 180, 1937, S. 115.

32. *E. Lendel und J. Wadel*, Neue Untersuchungen zur Interferometrie. Münchn. Med. Wochschr. 1933, S. 2042.

33. *H. Lucke*, Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontrainsuläre Vorderlappenhormon. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 46, 1934, S. 94.

34. *W. Menzel*, Zur Behandlung der hypophysären Magersucht. Münch. Med. Wochschr. 1937, I. S. 996.

35. *M. Pappenheim*, Welches Krankheitsbild bietet die hypophysäre Kachexie? Wien. Klin. Wochschr. 1934, S. 148.

36. *E. Reye*, Klinik und Therapie der Simmondsschen Krankheit und verwandter Zustände. Zentralbl. f. inn. Med. 1931, S. 946.

37. *A. Schittenhelm* und *B. Eisler*, Untersuchungen über die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Tätigkeit der Schilddrüse. Klin. Wochschr. 1932 II, S. 1092.

38. *A. Schittenhelm* und *B. Eisler*, Therapeutische Versuche mit thyreotropem Hormon. Klin. Wochschr. 1932 II, S. 1783.

39. *A. Schüpbach*, Zur Hormonbehandlung der Simmondsschen Krankheit und verwandter asthenischer Zustände. Schweiz. Med. Wochschr. 1937, S. 1245.

40. *M. Simmonds*, Über Hypophysisschwund mit tödlichem Ausgang. Dtsch. Med. Wochschr. 1914, S. 322.

41. *M. Simmonds*, Über Kachexie hypophysären Ursprungs. Dtsch. Med. Wochschr. 1916, S. 190.

42. *W. H. Veil*, Die Klinik der Hypophysenkrankheiten. Münch. Med. Wochschr. 1935, I, S. 5 u. S. 58.

43. *E. Vogt*, Untersuchungen über den Vitamingehalt der Hypophyse. Med. Klin. 1933, S. 1734.

44. *J. Wadel*, Zur Technik der interferometrischen Methode der Aderhaldenschen Reaktion. Fermentforschung, Bd. 14, 1934, S. 266.

45. *Johannes Wahlberg*, Asthenia gravis hypophyseogenea. Acta med. Scand. 84, 1935, S. 550.

Lebenslauf

Am 26. September 1914 wurde ich, Herbert Frantzen, als Sohn des Apothekers Max Frantzen und seiner Ehefrau Berta, geborene Bessenbach, in Willich bei Krefeld geboren. Von 1920 an besuchte ich 4 Jahre die Volksschule und dann 9 Jahre das Gymnasium am Burgplatz in Essen und legte dort Ostern 1933 die Reifeprüfung ab. Im Sommer 1933 nahm ich am freiwilligen Werkhalbjahr für Abiturienten teil. Im Wintersemester 1933/34 habe ich dann das medizinische Studium in Münster begonnen. Nach dem 2. und 5. Studiensemester legte ich in Münster den 1. und 2. Teil der ärztlichen Vorprüfung ab. Nach einer klinischen Studienzeit in München, Kiel und Düsseldorf legte ich im Winter 1938/39 in München die ärztliche Prüfung ab.